

⑬ Int.Cl.

A 61 K 31/35
C 07 D 311/36

識別記号

A B F

庁内整理番号

7330-4C
6971-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)2月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 抗アレルギー剤

⑯ 特 願 昭61-171845

⑰ 出 願 昭61(1986)7月23日

⑱ 発 明 者 柳 原 巖 茨城県牛久市小坂団地1912-74

⑱ 発 明 者 池 谷 幸 信 茨城県牛久市栄町6-391

⑱ 発 明 者 土 屋 博 司 茨城県牛久市牛久町3150-2 コーポいぶき野201号

⑱ 発 明 者 小 松 靖 弘 埼玉県新座市野火止1-16-14-201

⑰ 出 願 人 株式会社津村順天堂 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

BEST AVAILABLE COPY

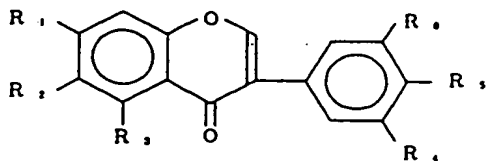
明 細 書

1. 発明の名称

抗アレルギー剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(ただし、 R_1 は水酸基または-O-D- β -グルコース、 R_2 はメトキシ基、または R_1 および R_2 は一緒になってメチレンジオキシ基、 R_3 および R_4 は水酸基またはメトキシ基、 R_5 は水素原子またはメトキシ基、 R_6 は水素原子、水酸基またはメトキシ基を意味する。)

で表される化合物を有効成分とする抗アレルギー剤。

(2) 上記一般式において、 R_1 および R_2 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_4 および R_5 が水素原子、

R_6 が水酸基である特許請求の範囲第一項記載の抗アレルギー剤。

(3) 上記一般式において、 R_1 と R_2 が一緒になってメチレンジオキシ基、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 がメトキシ基である特許請求の範囲第一項記載の抗アレルギー剤。

(4) 上記一般式において、 R_1 、 R_2 および R_3 が水酸基、 R_4 、 R_5 および R_6 がメトキシ基である特許請求の範囲第一項記載の抗アレルギー剤。

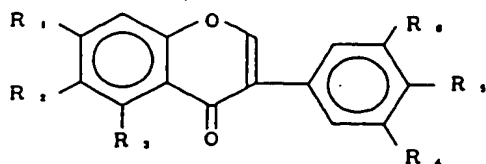
(5) 上記一般式において、 R_1 が-O-D- β -グルコース、 R_2 、 R_3 および R_4 がメトキシ基、 R_5 および R_6 が水酸基である特許請求の範囲第一項記載の抗アレルギー剤。

(6) 上記一般式において、 R_1 が-O-D- β -グルコース、 R_2 がメトキシ基、 R_3 が水酸基、 R_4 および R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基である特許請求の範囲第一項記載の抗アレルギー剤。

3. 発明の詳細な説明

射干(ヤカン)は、アヤメ科の植物ヒオウギ(*Belamcanda chinensis*)の根茎であり、抗微生物

作用、消炎作用等を有することがよく知られている。本発明者等は、即時型アレルギーの治療に有効な抗アレルギー剤を開発すべく、この射干に含まれる各種成分について、その効果を検討した結果、一般式



(ただし、 R_1 は水酸基または $-O-D-\beta$ -グルコース、 R_2 はメトキシ基、または R_1 および R_2 は一緒になってメチレンジオキシ基、 R_3 および R_4 は水酸基またはメトキシ基、 R_5 は水素原子またはメトキシ基、 R_6 は水素原子、水酸基またはメトキシ基を意味する。)

で表される化合物(以下、一般式の化合物と称する)が抗アレルギー作用を有することを見出し本発明を完成した。

一般式の化合物は、例えば次のような方法によ

る、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、エチルエーテル、 n -ヘキサン等から選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を使用することができる。こうして得た画分をそのまま、または濃縮、乾燥して蛍光剤入りシリカゲル(メルク社製、R_{FP}-18 F₁, S等)を薄層板の担体に、水またはメタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、エチルエーテル、 n -ヘキサンから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を展開溶媒に使用し薄層クロマトグラフィーに付し、展開した後、紫外線(254nm)照射により識別される一般式の化合物を含有する画分を、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エチルエーテル、クロロホルム、アセトン、塩化メチレン、ベンゼン、 n -ヘキサンから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を用いて再結晶を行うことにより一般式の化合物を得ることができる。

り得ることができる。アヤメ科の植物であるヒオウギ(*Belamcanda chinensis* Lemm)の乾燥根茎である射干を水、メタノール、エタノール、アセトンから選ばれる単独もしくはそれ以上の混合溶媒を用いて、0℃から使用する溶媒の沸点以下の温度に加熱して抽出するか、または0℃から室温で超音波抽出することにより抽出液を得る。この抽出液をそのまま、または濃縮、乾燥し、水を加えて希釈し、エチルエーテル、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン等を使用して分配抽出を行い分配抽出液を得る。

また、分配残渣を酢酸エチル、 n -ブタノール、メチルエチルケトン等により分配抽出し、分配抽出液を得る。

上記のようにして得られた分配抽出液を、そのまま、もしくは濃縮あるいは乾燥してシリカゲル、アルミナ、逆相シリカゲル等の担体を使用したカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液を分取する。溶出溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチ

一般式の化合物の製法の具体例を以下に示す。

テクトリゲニン

上記一般式の化合物のうち、 R_1 および R_2 が水酸基、 R_3 がメトキシ基、 R_4 および R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基である化合物はテクトリゲニン(Tectorigenin)と称され、以下のようにして得ることができる。

具体例1

射干(ヒオウギ *Belamcanda chinensis* Lemm 根茎部)2.5kgを粉砕し、エタノール・水(1:1)7Lで2時間加熱還流抽出し、抽出液を熱時濾過した濾液を減圧下で溶媒を除去し、水4Lを加えて凍結乾燥し、凍結乾燥エキス428.61gを得た(収率16.87%)。

この凍結乾燥エキスを水1.5Lで希釈溶解し、エチルエーテル2Lで5回分配抽出し、分配抽出液を合併して減圧下で溶媒を除去し、エチルエーテル抽出エキス41.20gを得た(収率1.6%)。さらに分配水可溶部を n -ブタノール2Lで5回分

配抽出を行い、分配抽出液を合併し、減圧下で溶媒を除去し、水1 Lを加えて凍結乾燥し、凍結乾燥エキス122.69 gを得た(収率4.83%)。

次いで、エチルエーテル抽出エキス41.20 gをシリカゲル(Kieselgel 60.70-230メッシュ、メルク社製)400 gを使用したカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼンと酢酸エチルの混合溶媒で酢酸エチルの混合比率を順次増加させて溶出した。ベンゼン-酢酸エチル(9:1)の混合溶媒4 Lで溶出したフラクションを減圧下で溶媒を除去し、n-ヘキサン-テトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒で再結晶し、微黄色針状物質2.22 gを得た(収率0.09%)。

この微黄色針状物質は文献[Asa Kawase, Naokazu Ohta, Kazuyoshi Yagishita, Agr. Biol. Chem., 37(1) 145(1973)]記載のテトリゲニンの理化学的性質に一致した。

121.7 (s), 121.0 (s),
114.8 (d×2), 104.7 (s),
93.5 (d), 59.5 (q)

イリゲニン

上記一般式の化合物のうち、R₁、R₂およびR₃が水酸基、R₁、R₂およびR₃がメトキシ基である化合物はイリゲニン(Irigenin)と称され、以下のようにして得ることができる。

具体例2

具体例1で得たベンゼン-酢酸エチル(8:2)の混合溶媒4 Lで溶出したフラクションを減圧下で溶媒を除去し、n-ヘキサン-テトラヒドロフラン(1:1)の混合溶媒で再結晶し、微黄色針状物質3.57 gを得た(収率0.14%)。この微黄色針状物質は文献[A.A.Ali, H.A.El-emary, M.A.El-moghazi, F.M.Darwish, A.V.Frahm, Phytochemistry, 22(9) 2061(1983)]記載のイリゲニンの理化学的性質に一致した。

エレクトロンインバクトマススペクトロメトリー
(EI-MS): m/z 300 (M⁺)

融点: 227~228℃

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ nm(log ε):

267(4.48), 338(3.52)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹:

3484, 1642, 1612, 1568,
1512

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d⁶-DMSO):

12.96 (1 H, s), 8.19 (1 H, s),
7.37 (2 H, d, J = 8.8 Hz),
6.83 (2 H, d, J = 8.8 Hz),
6.47 (1 H, s), 3.79 (3 H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d⁶-DMSO):

180.2 (s), 157.1 (s),
157.0 (s), 153.1 (d),
152.8 (s), 152.4 (s),
131.3 (s), 129.6 (d×2),

エレクトロンインバクトマススペクトロメトリー
(EI-MS): m/z 360 (M⁺)

融点: 180~183℃

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ nm(log ε):

269(4.47), 336(3.59)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹:

3440, 1662, 1624, 1580,
1514

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d⁶-DMSO):

12.93 (1 H, s), 8.26 (1 H, s),
6.68 (1 H, d, J = 2 Hz),
6.73 (1 H, d, J = 2 Hz),
6.48 (1 H, s), 3.81 (3 H, s),
3.79 (3 H, s), 3.75 (3 H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d⁶-DMSO):

179.9 (s), 157.0 (s),
153.9 (d), 152.8 (s),
152.5 (s), 152.3 (s),

149.8(s), 136.7(s),
 131.4(s), 125.6(s),
 121.6(s), 110.3(d),
 105.1(d), 104.7(s),
 93.6(d), 59.5(q×2), 55.8(q)

(以下余白)

イリスフロレンチン

上記一般式の化合物のうち、R₁とR₂が一緒になつてメチレンジオキシ基、R₃、R₄、R₅およびR₆がメトキシ基である化合物はイリスフロレンチン(Irisflorentin)と称され、以下のようにして得ることができる。

具体例3

具体例1で得たベンゼン-酢酸エチル(7:3)の混合溶媒4ℓで溶出したフラクションを減圧下で溶媒を除去し、n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で再結晶して、無色微細針状物質1.77gを得た(収率0.07%)。この無色微細針状物質は文献

[Naokata Morita, Munehisa Arisawa,

Yoshikazu Kondo, Tsunematsu Takemoto, Chem. Pharm. Bull., 21(3) 600(1973)]記載のイリスフロレンチンの理化学的性質に一致した。

エレクトロンインパクトマススペクトロメトリー

(EI-MS): m/z 386(M⁺)

融点: 167~168℃

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ nm(log ε):

266(4.41), 324(3.68)

92.9(d), 60.2(q), 59.6(q),

55.9(q×2)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹:

1664, 1630, 1582, 1510

元素分析 理論値 C 62.47 H 4.70

測定値 C 62.36 H 4.61

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d⁶-DMSO):

8.19(1H, s), 6.88(1H, s),

6.85(2H, br. s), 6.14(2H, s),

3.93(3H, s), 3.81(6H, s),

3.73(3H, s)

¹³C-核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in d⁶-DMSO):

173.3(s), 153.5(s),

152.2(s×3), 151.2(d),

140.4(s), 137.9(s),

135.5(s), 127.0(s),

123.8(s), 113.0(s),

107.3(d×2), 102.1(t),

イリジン

上記一般式の化合物のうち、R₁が-O-D-β-グルコース、R₂、R₃およびR₄がメトキシ基、R₅およびR₆が水酸基である化合物はイリジン(Iridin)と称され、以下のようにして得ることができる。

具体例4

具体例1で得たn-ブタノール乾燥エキス

122.69gをシリカゲル(Kieselgel 60, 70-230メツシュ, メルク社製)700gを使用したカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒でメタノールの混合比率を順次増加させて溶出した。クロロホルム-メタノール(9:1)の混合溶媒5ℓで溶出したフラクションを減圧下で溶媒を除去し、メタノール-水(5:1)で再結晶して微黄色針状物質9.00gを得た(収率0.36%)。この微黄色針状物質は

文献[A.A.Ali, N.A.El-emary, M.A.El-moghazi, F.M.Darwish, A.Y.Fraha, Phytochemistry, 22(9) 2061(1983)]記載のイリジンの理化学的性質に一致した。

フィールドデソープシオンマスペクトロメトリ(FD-MS): m/z 523 (MH^+)

融点: 205 ~ 207 °C

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ nm(log ϵ):

256 (4.80), 320 (sh. 3.88)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :

3396, 1658, 1622, 1588,
1514

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d_6 -DMSO):

12.81 (1H, s), 8.92 (1H, br.s),
8.38 (1H, s), 6.87 (1H, s),
6.75 (1H, d, $J = 1.95$ Hz),
6.70 (1H, d, $J = 1.95$ Hz),
5.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
3.81 (6H, s), 3.74 (3H, s).

具体例 5

具体例 4 で得たクロロホルム-メタノール(8:2)の混合溶媒 5 ml で溶出したフラクションを減圧下で溶媒を除去し、水-メタノール(1:1)で再結晶して無色針状物質 14.67 g を得た(収率 0.59%)。この無色針状物質は、文献[Asa Kawase, Naokazu Ohta, Kazuyoshi Yagishita, Agr. Biol. Chem., 37(1) 45(1973)]記載のテクトリジン(Tectoridin)の理化学的性質に一致した。

フィールドデソープシオンマスペクトロメトリ(FD-MS): m/z 485 ($M + Na^+$),

462 (M^+)

融点: 262 ~ 265 °C

紫外線吸収スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ nm(log ϵ):

268 (4.54), 333 (3.53)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :

3368, 1658, 1614, 1582,
1516

プロトン核磁気共鳴スペクトル

3.0 - 3.7 (s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d_6 -DMSO):

180.2 (s), 156.2 (s),
154.5 (d), 152.6 (s2),
151.9 (s), 149.8 (s),
136.7 (s), 132.7 (s),
125.4 (s), 121.8 (s),
110.3 (d), 106.4 (s),
105.1 (d), 100.4 (d),
94.0 (d), 77.0 (d), 76.5 (d),
73.0 (d), 69.7 (d), 60.7 (t),
59.9 (q), 59.6 (q), 55.8 (q)

テクトリジン

上記一般式の化合物のうち、 R_1 が-O-D- β -グルコース、 R_2 がメトキシ基、 R_3 が水酸基、 R_4 および R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基である化合物はテクトリジンと称され、以下のようにして得ることができる。

(δ ppm in d_6 -DMSO):

12.82 (1H, br.s), 9.3 (1H, br.s),
8.31 (1H, s),
7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
6.85 (1H, s),
6.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
5.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz),
3.81 (3H, s), 3.0 - 3.8 (s)

^{13}C -核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in d_6 -DMSO):

180.9 (s), 157.6 (s),
156.6 (s), 154.2 (d),
153.0 (s), 152.4 (s),
133.0 (s), 130.0 (d2),
122.4 (s), 121.2 (s),
115.2 (d \times 2), 106.8 (s),
100.8 (d), 94.4 (d),
77.5 (d), 76.9 (d), 73.4 (d),
70.1 (d), 61.1 (t), 60.3 (q)

次に本発明の抗アレルギー剤の有効成分である一般式の化合物が抗アレルギー作用を有することを実験例を挙げて説明する。

実験例

<PCA反応抑制作用>

前日に剪毛したウイスター(Wistar)系雄性ラットの皮内に抗オバルブミンIgE血清0.1mlを投与して感作し、48時間後にオバルブミン2mgを含む0.5%エバンス・ブルー溶液1mlを股静脈内に投与してPCA(passive cutaneous anaphylaxis 受身皮膚アナフィラキシー)反応を惹起した。その30分後に放血して致死させ、皮膚を溶解した後、漏出色素量を比色法により定量した。また、一般式の化合物は反応惹起30分前に腹腔内投与し、次式により抑制率を算出した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A:一般式の化合物を投与しない場合の漏出色素量

この結果から、一般式の化合物がPCA反応を抑制し、アレルギーの治療に有効であることが認められた。

次に、一般式の化合物の急性毒性試験をddY系マウスを用いて行ったところ(各用量、1群10頭)、いずれも2000mg/kgまでの経口投与で死亡例はなかった。

また、一般式の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、液剤、散剤、顆粒剤、錠剤、腸溶剤およびカプセル剤などの経口剤、注射剤、坐剤などの非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で一般式の化合物の重量として1日150~300mgを3回までに分けて服用するのが適当と思われる。

本発明において錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従って製造される。錠剤は一般式

B:一般式の化合物を投与した場合の漏出色素量

その結果を第1表に示す。

第1表

一般式の化合物のPCA反応抑制作用

被験薬剤	抑制率(%)
テクトリゲニン	40
イリゲニン	60
イリスフロレンチン	25
イリジン	40

の化合物をゼラチン、デンプン、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し賦形することにより製造され、カプセル剤は、一般式の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等により製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をシヨ糖等の甘味剤、メチルパラベンおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で一般式の化合物の重量として1日3~60mgまでの静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いること

ができる。さらに必要に応じて、適宜、凝固剤、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に、用例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

用例 1

前記具体例 1 で得たテクトリゲニン 2.5 g を細末とし、これを乳糖 90.5 g およびステアリン酸マグネシウム 7 g と混合し、この混合物を単発式スラッグ打錠機にて打錠して直径 20 mm、重量 2.3 g のスラッグ錠を作りこれをオシレーターにて破砕し、整粒し、篩別して 20 ~ 50 メツシュの粒子の良好な顆粒剤を得た。

本錠剤は、1 錠中にイリスフロレンチン 50 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 1 ~ 2 錠を 1 日 3 回服用する。

用例 4

前記具体例 4 で得たイリジン 2.5 g に微結晶セルロース 70 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g を加えて混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して径 9 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

本錠剤は、1 錠中にイリジン 50 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 1 ~ 2 錠を 1 日 3 回服用する。

用例 5

前記具体例 2 で得たイリゲニン 10 g を細末とし、これを乳糖 90 g と混合し、この 500 mg づつを硬カプセルに充填してカプセル剤を得た。

本カプセル剤は、1 カプセル中にイリゲニン 50 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 1 ~ 2 カプセルを 1 日 3 回服用する。

用例 6

本顆粒剤は 1 g 中にテクトリゲニン 25 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 2 ~ 4 g を 1 日 3 回服用する。

用例 2

前記具体例 2 で得たイリゲニン 2.5 g を細末とし、これを乳糖 90.5 g およびステアリン酸マグネシウム 7 g と混合し、この混合物を単発式スラッグ打錠機にて打錠して直径 20 mm、重量 2.3 g のスラッグ錠を作りこれをオシレーターにて破砕し、整粒し、篩別して 20 ~ 50 メツシュの粒子の良好な顆粒剤を得た。

本顆粒剤は 1 g 中にイリゲニン 25 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 2 ~ 4 g を 1 日 3 回服用する。

用例 3

前記具体例 3 で得たイリスフロレンチン 2.5 g に微結晶セルロース 70 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g を加えて混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して径 9 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

前記具体例 3 で得たイリスフロレンチン 10 g を細末とし、これを乳糖 95 g と混合し、この 500 mg づつを硬カプセルに充填してカプセル剤を得た。

本カプセル剤は、1 カプセル中にイリスフロレンチン 50 mg を含有しているが、症状に合わせて 1 回 1 ~ 2 カプセルを 1 日 3 回服用する。

用例 7

前記具体例 1 で得たテクトリゲニン 50 g を注射剤の常法に従って、60 °C に加温した注射用蒸留水 1 L に加えて懸濁し、塩化ナトリウムにより等張化した後にアンプルに封入した。

本注射剤は 1 mL 中にテクトリゲニン 50 mg を含有する。本注射剤は症状に合わせて 1 回 2 ~ 4 mL を静脈内あるいは筋肉内注射する。

用例 8

前記具体例 3 で得たイリスロフロレンチン 50
g を注射剤の常法に従って、60℃に加熱した注
射用蒸留水 1 量に加えて懸濁し、塩化ナトリウム
により等張化した後にアンプルに封入した。

本注射剤は 1 ml 中にイリスロフロレンチン 50
mg を含有する。本注射剤は症状に合わせて 1 回 2
～ 4 ml を静脈内あるいは筋肉内注射する。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代 表 者

津 村

昭



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.